

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61K 47/00, C07C 43/13 C07C 43/178, 69/30		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 85/ 02342 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Juni 1985 (06.06.85)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP84/00372 (22) Internationales Anmeldedatum: 28. November 1984 (28.11.84) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 33 43 530.8 (32) Prioritätsdatum: 1. Dezember 1983 (01.12.83) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN e.V. [DE/DE]; Bunsenstrasse 10, D-3400 Göttingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EIBL, Hansjörg [DE/DE]; Steinweg 51, D-3406 Bovenden (DE). (74) Anwalt: WEICKMANN, FINCKE, WEICKMANN, HUBER, LISKA, PRÉCHTEL; Möhlstrasse 22 D-8000 München 86 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: DRUG WITH IMPROVED PENETRATION INTO THE TISSULAR MEMBRANE

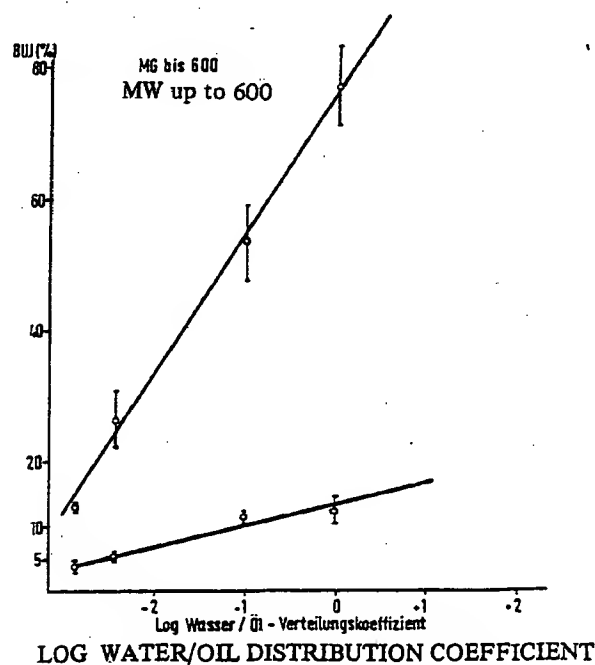
(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL MIT VERBESSERTER PENETRATION DER GEWEBSMEMBRAN

(57) Abstract

A drug with improved penetration into the tis-sular membrane of the target organ is comprised of an agent combined with a compound having a general formula (I), wherein one of the rests R₁ and R₂ is an alkyl, alkylene, alkynyl or alkoyl group with 3 to 7 atoms of carbon, the other rest representing a hydrogen atom, as well as conventional pharmaceutical additives and diluents.

(57) Zusammenfassung

Ein Arzneimittel mit verbesserter Penetration der Gewebmembran des Zielorgans besteht aus einem Wirkstoff in Kombination mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) in der einer der Reste R₁ und R₂ eine Alkyl-, Alkylen-, Alkynyl- oder Alkoylgruppe mit je 3 bis 7 C-Atomen und der andere Rest ein H-Atom bedeutet und üblichen pharmazeutischen Zusatz- und Verdünnungsmitteln.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

- 1 -

B e s c h r e i b u n g**Arzneimittel mit verbesserter Penetration der Gewebsmembran**

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, welches eine verbesserte Penetration des Wirkstoffes durch die Gewebsmembran bzw. Schranke des Zielorgans ermöglicht.

Ein bekanntes Problem bei der Verabreichung von Arzneimitteln besteht darin, daß der eigentliche Wirkstoff häufig die Zellmembran nur schlecht passieren kann, so daß entweder die an sich möglichen Wirkungen des Arzneimittels in der Praxis nicht erzielt werden können oder der Wirkstoff so überdosiert werden muß, daß hierdurch die unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere in anderen Organen als dem Zielorgan, verstärkt werden.

Besonders problematisch in dieser Hinsicht ist die sogenannte Blut-Hirn-Schranke. Die normale Blut-Hirn-Schranke stellt eine hochselektive Permeabilitätsschranke dar, welche den Blut/Hirntransfer vieler Verbindungen behindert. Diese besonders ausgeprägte Schranke hat ihre anatomische Basis in den Kapillargefäßen, welche spezielle Strukturmerkmale aufweisen. Die Fähigkeit eines Wirkstoffs in freier Lösung (d. h. nicht an Protein gebunden) im Blutplasma die Blut-Hirn-Schranke zu penetrieren wird weitgehend durch die Fähigkeit des Wirkstoffes bestimmt, sich selbst aus dem Plasma abzuscheiden und in das Lipid der endothelialen Zellplasmamembranen einzudringen. Falls hier kein spezifischer Mechanismus vorliegt, ist die Lipidlöslichkeit der wesentliche Faktor, der das Penetrieren des Wirkstoffes durch die Blut-Hirn-Barriere bedingt, solange das Molekulargewicht des Wirkstoffes nicht größer als etwa 500 ist. Höhermolekulare Wirkstoffe vermögen die Blut-Hirn-Schranke auch dann nicht zu penetrieren wenn die Lipidlöslichkeit gut ist.

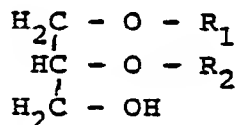
Es wurde daher bereits vorgeschlagen, Arzneimittel chemisch zu modifizieren durch Anhängen eines Restes mit hoher Lipidlöslichkeit, welche das Eindringen in die Schranke erleichtern. Bei geeigneter Wahl dieser Gruppe würde sie durch den Stoffwechsel dann wieder abgespalten, wobei der Wirkstoff in seiner aktiven Form freigesetzt wird.

Ein Nachteil dieses Konzepts besteht darin, daß eine unter Umständen schwierig durchzuführende Modifikation des eigentlichen Wirkstoffes erforderlich ist und bei der bekannten Empfindlichkeit der Wirksamkeit von Arzneimitteln gegen Veränderungen im Molekül Wirkungsverschlechterungen bzw. neue unerwünschte Nebenwirkungen zu befürchten sind.

Ähnliche Schwierigkeiten wie bei der Blut-Hirn-Schranke liegen auch bei anderen Organen vor, beispielsweise bei der Leber, Haut usw.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, dieses Problem auf einfache Weise und ohne Veränderung des eigentlichen Wirkstoffes zu lösen.

Erfindungsgemäß gelingt dies mit einem Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es aus einem Wirkstoff in Kombination mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der einer der Reste R_1 und R_2 eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Alkoylgruppe mit je 3 bis 7 C-Atomen und der andere Rest ein H-Atom bedeutet und üblichen pharmazeutischen Zusatz- und Verdünnungsmitteln besteht.

Die Verbindung der allgemeinen Formel ist ein Glycerinderivat, welches entweder in Stellung 1 oder in Stellung 2 substituiert ist mit einer der obengenannten kurzkettigen Gruppen. Die Substituenten können geradkettig oder verzweigt und gegebenenfalls auch cyclisch sein und bis zu zwei Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten. Typische Beispiele für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind 1-n-Propylglycerin, 1-n-Isopropylglycerin, 1-n-Butylglycerin, 1-Isobutylglycerin, 1-tert.-Butylglycerin, 1-n-Pentylglycerin, 1-n-Hexylglycerin, 1-n-Cyclohexylglycerin und 1-n-Heptylglycerin sowie deren Isomere 1-Methylbutylglycerin, 1-Allylglycerin, 1-Butinglycerin, die entsprechenden 2-Glycerinverbindungen sowie die Propionsäure-, Buttersäure-, Valeriansäure-, Valeriansäure, Önanthsäure, Acrylsäure-, Krotonsäure-, Angelikasäure- bzw. Tiglinsäure-, Hexensäure-, Heptensäure-, Propionsäure- und Tetrolsäure-ester in Position 1 oder 2 des Glycerins.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel, in denen $R=H$ ist, sind neu und bilden als solche einen Gegenstand der Erfindung.

Wesentlich beim erfindungsgemäßen Arzneimittel ist, daß der Wirkstoff und die Verbindung der allgemeinen Formel, bei der es sich um ein C_1 - oder C_2 -Glycerinderivat handelt, gemeinsam und gleichzeitig zur Anwendung kommen und zwar durch Injektion in ein Blutgefäß, welches das Arzneimittel dem Zielorgan unmittelbar und

auf möglichst kurzem Wege zuführt. Ist das Zielorgan des Arzneimittels das Gehirn, so eignet sich für die Applikation z. B. die A. Carotis. Bei anderen Organen gilt sinngemäß dasselbe. Beispielsweise eignet sich für Verabreichung im Oberschenkel die Femoralisarterie.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß das erfindungsgemäße Arzneimittel innerhalb von Sekunden nach der Applikation einen außerordentlich starken Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Zielorgan zur Folge hat. Es wird angenommen, daß der im erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltene Zusatzstoff, das Glycerinderivat der allgemeinen Formel, die Gewebsschranke, beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke, kurzzeitig öffnet und in dieser Zeit dem eigentlichen Wirkstoff des Arzneimittels den Zutritt zum Zielorgan ermöglicht. Die Dauer dieses Effekts ist kurz und in Abhängigkeit von der Konzentration des Glycerinderivates auf höchstens etwa eine Minute anzusetzen. Danach erfolgt kein merklicher weiterer Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Zielorgan mehr. Innerhalb des genannten kurzen Zeitraums gelingt es jedoch erfindungsgemäß, die Dosierung des eigentlichen Wirkstoffes jenseits der Membranbarriere um ein vielfaches zu steigern.

Die Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Arzneimittels wurde nach der Methode von Oldendorf (Brain-Res. 24, 372-376 (1970)) getestet. Bei dieser Methode werden die eingesetzten Wirkstoffe in radioaktiv markierter Form verabreicht und dann nach vorgegebener Zeit die in das Zielorgan übergegangene Radioaktivität bestimmt. Beim erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgte die Verabreichung in die A. Carotis. 15 Sekunden später wurde das Versuchstier dekapitiert, das Hirn entnommen und die darin gebundene Radioaktivität bestimmt. In der

nachstehenden Tabelle 1 sind die mit diesem Verfahren erhaltenen Ergebnisse wiedergegeben und zwar für 11 verschiedene Verbindungen, von denen 9 Antitumormittel sind und zwar bei Verabreichung ohne Zusatz einer Verbindung der allgemeinen Formel, mit Zusatz von Glycerin-1-propylether und Glycerin-1-pentylether. Die Zahlenwerte geben den prozentualen Anteil an Wirkstoff an, welcher die Blut-Hirn-Schranke passiert hat. Als Vergleichssubstanz wurde eine isotane Pufferlösung eingesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel lag in isoosmolarer Konzentration vor, was etwa 0,3 Osmol/l in der verabreichten Lösung entspricht.

T a b e l l e 1

<u>Substanz:</u>	ohne	mit C ₃	mit C ₅
Endoxan	11,4 ± 0,4	18,9 ± 0,3	53,5 ± 6,1
Daunomycin	10,8 ± 2,7	24,1 ± 3,3	76,8 ± 7,0
Methotrexat	4,7 ± 0,6	5,7 ± 1,0	26,2 ± 5,8
Vinblastin	5,4 ± 1,7	4,2 ± 0,6	44,3 ± 6,7
Bleomycin	4,9 ± 1,4	./.	5,7 ± 1,8
Peplomycin	4,5 ± 1,9	./.	13,8 ± 1,5
5-Fluorouracil	3,7 ± 1,0	./.	13,0 ± 0,1
Vepesid	3,8 ± 0,5	./.	15,2 ± 2,1
ET 18-O-CH ₃ *	4,5 ± 0,8	16,4 ± 4,1	./.
Glycerin	3,9 ± 1,9	11,9 ± 2,9	27,4 ± 2,7
Phosphatidyl-	2,6 ± 0,8	./.	16,3 ± 3,3
Cholin*			
Mitoxandrone	1,8 ± 0,1	./.	25,1 ± 2,0

Analoge Versuche wurden mit den in Stellung 2 des Glycerins substituierten Verbindungen durchgeführt und ergaben vergleichbare Resultate.

* in Ringeralbumin gelöst

Die Wirkstoffe wurden bei den Versuchen nach der Methode von Oldendorf in Mengen zwischen 10 und 100 μmol eingesetzt. Dabei ergab sich keine Abhängigkeit des Penetrationsprozentsatzes von der Wirkstoffkonzentration, d. h. daß mit zunehmender Wirkstoffmenge der die Blut-Hirn-Schranke passierende Prozentsatz etwa gleich blieb. Bei Methotrexat als Wirkstoff wurde die Penetration auch bei höheren Konzentrationen untersucht. Hier ergab sich, daß bis über 10 mMol eine lineare Zunahme des an den Wirkungsort vorgedrungenen Wirkstoffanteils erfolgt mit praktisch gleichbleibendem prozentualen Anteil an die Schranke passierendem Wirkstoff.

Die erreichte Penetration hängt auch von der eingesetzten Menge an Glycerinderivat der allgemeinen Formel ab. Bezogen auf die in Tabelle 1 angegebenen Ergebnisse wurde z. B. mit Endoxan und dem C_3 -Zusatzmittel eine Penetration von knapp 20 % erzielt, während mit einer gleichen Menge des C_5 -Zusatzmittels die Penetration über 50 % liegt. Erhöht man jedoch die Menge des C_3 -Derivates auf das 2,5fache, so erhöht sich auch der penetrierte Prozentsatz auf etwa 50 %.

Analoge Versuche wurden auch mit anderen Organen durchgeführt und ergaben völlig vergleichbare Ergebnisse. So wurde beispielsweise bei einer Rattenextremität das Arzneimittel in die Femoralis verabreicht und die Extremität nach 30 Sekunden amputiert und in mehrere Teile geteilt. Dabei zeigte sich, daß die die Membran passierende Konzentration mit zunehmender Entfernung vom Verabreichungsort abnahm, jedoch auch in den am weitesten entfernten Teilen noch signifikant erhöht war.

Die im erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltene Zusatzverbindung gemäß allgemeiner Formel erwies sich als völlig untoxisch. Die fehlende Toxizität der Verbindungen der allgemeinen Formel zeigt sich beispielsweise daraus, daß diese in 50%iger Konzentration drei Wochen lang an Ratten ip verabreicht wurden, ohne daß irgendwelche nachteiligen Wirkungen festgestellt werden konnten. Im Eigenversuch wurden die C_3 -Verbindungen subcutan in 17%iger Konzentration verabreicht, ohne irgendwelche negativen Erscheinungen.

Als zweckmäßige Obergrenze dürfte bei den Derivaten mit einem 3 Kohlenstoffatome enthaltenden Rest eine Konzentration, die einer 30%igen Lösung entspricht, anzusehen sein. Bei den C_5 -Derivaten liegt die zweckmäßige Obergrenze im Bereich von 5 bis 8 % der zu injizierenden Lösung. Bei diesen Konzentrationen beträgt die Öffnungsdauer, bezogen auf die Blut-Hirn-Schranke etwa eine Minute.

Die Öffnungszeiten lassen sich bestimmen, indem man zuerst die Verbindung der allgemeinen Formel spritzt und dann zu verschiedenen Zeiten bis zu einer Minute danach den Wirkstoff verabreicht. Ist der Abstand zwischen den beiden Injektionen größer als die Öffnungsdauer, so hat sich die Membranbarriere wieder geschlossen und der aufgenommene Prozentsatz an Wirkstoff ist entsprechend niedrig.

Die Verabreichung erfolgt zweckmäßigerweise als "Bolus-injektion, wobei anfangs keine wesentliche Mischung der injizierten Substanz mit dem Blut erfolgt.

Die im erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltenen Zusatzverbindungen der allgemeinen Formel werden von der Leber rasch abgebaut und sind daher innerhalb kürzester Zeit im Kreislauf nicht mehr nachweisbar. Dies ist insbesondere bei den Verbindungen der allgemeinen Formel, in denen $R_1=H$ ist, überraschend, da ein die 2-O-Alkylposition spaltendes Enzym bisher nicht beschrieben wurde.

Die Auswahl des Alkyl-Glycerin-Bestandteils gemäß allgemeiner Formel für das erfindungsgemäße Arzneimittel hängt in gewissem Ausmaß von den Eigenschaften des eigentlichen Wirkstoffes ab. Hat der eigentliche Wirkstoff keine oberflächenaktiven Eigenschaften, so wurden die besten Ergebnisse dann erzielt, wenn R_1 oder R_2 in der Verbindung der allgemeinen Formel 5 bis 7 C-Atome aufweist. Besitzt der Wirkstoff hingegen oberflächenaktive Eigenschaften, so erzielt man die besten Resultate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel, in der R_1 oder R_2 3 bis 5 C-Atome aufweist.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel ist hinsichtlich der Auswahl des Wirkstoffes an sich keinen Begrenzungen unterworfen, d. h. alle üblichen Wirkstoffe mit ungenügender Penetration in das Zielorgan können durch die erfindungsgemäße Zubereitung verbessert werden. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß im allgemeinen eine deutliche Wirksamkeit nur bei Wirkstoffen mit einem Molekulargewicht im Bereich von etwa 100 bis etwa 3000 gegeben ist und die besten Ergebnisse mit solchen Wirkstoffen erzielt werden, deren Molekulargewicht unter 2000, insbesondere im Bereich von 200 bis 1500 liegt.

Einen Anhaltspunkt für die Brauchbarkeit von Wirkstoffen im Rahmen des erfindungsgemäßen Arzneimittels gibt ihr Wasser/Öl-Verteilungskoeffizient. In der beigefügten Zeichnung ist

Fig. 1 eine graphische Darstellung, in welcher der die Blut-Hirn-Schranke passierende Prozentsatz gegen den Logarithmus des Wasser/Öl-Verteilungskoeffizienten für die Wirkstoffe 5-Fluorouracil (1), Methotrexat (2), Endoxan (3) und Daunomycin, also Wirkstoffe mit einem Molekulargewicht bis 600, aufgetragen ist. Man erkennt, daß auch bei einem Logarithmus -3 zwar noch eine wesentliche Verbesserung erzielt wird, jedoch mit zunehmender Lipophilie die Penetration etwa linear mit dem Logarithmus des Wasser/Öl-Verteilungskoeffizienten zunimmt.

Fig. 2 eine graphische Darstellung analog Fig. 1 für Wirkstoffe mit einem über 600 liegenden Molekulargewicht und zwar Bleomycin (5), Vepesid bzw. Peplomycin (6, 7) und Vinblastin (8). Man erkennt, daß bei Bleomycin mit stark hydrophilem Charakter die Penetrationsverbesserung relativ gering ist, während sie bei dem lipophilsten dieser Wirkstoffe, dem Vinblastin auf mehr als das 25fache gesteigert wird (nach Abzug des methodisch bedingten Leerwertes von etwa 3 % für Sucrose).

Da die Blut-Hirn-Schranke das für die Chemotherapie größte Hindernis unter dem Gesichtspunkt der Membranpenetration darstellt, eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel insbesondere für Wirkstoffe, die im Hirn

angreifen sollen. Dies sind insbesondere Cytostatika, beispielsweise jedoch auch Psychopharmaka, Mittel gegen Parkinson'sche Krankheit (Dopamin) und andere.

Durch die Verwendung von Mischungen von Verbindungen der allgemeinen Formel lassen sich dabei für jeden Wirkstoff bestimmte gewünschte Bedingungen einstellen, was sich nach der Methode von Oldendorf leicht kontrollieren läßt.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel ermöglicht es daher, Wirkstoffe in höherer Konzentration als bisher in das Zielorgan zu bringen bzw. gleiche Effekte mit wesentlich geringerer Wirkstoffmenge zu erreichen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter.

B e i s p i e l 1

Herstellung der 1-Alkyl-glycerine

Käufliches 1,2-Isopropyliden-glycerin, 0,2 Mol, wird in 300 ml tert.-Butanol gelöst und mit 0,3 Mol K-tert.-Butylat versetzt. Man kocht unter Rückfluß und versetzt tropfenweise über einen Zeitraum von 60 Minuten mit einer Lösung aus Alkylbromid, 0,25 Mol, in 100 ml THF. Danach wird weitere 60 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit 300 ml Diisopropylether und 300 ml Wasser. Die obere Phase wird einrotiert, der ölige Rückstand in 500 ml CH_3OH aufgenommen, mit 50 ml 1N-HCl versetzt und unter Rückfluß gekocht. Nach 60 Minuten ist die Abspaltung der Schutzgruppen vollständig. Man neutralisiert mit Na_2CO_3 , 0,1 Mol, unter Rühren,

filtriert und entfernt die Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum. Der ölige Rückstand wird destilliert. Die physikalischen Daten zeigt Tabelle 2. Die Ausbeuten an reinen 1-Alkylglycerinen liegen zwischen 80 und 90 %, bezogen auf 1,2-Isopropyliden-glycerin.

T a b e l l e 2

1-Alkylglycerine	kp	n_D^{20} °C
Propyl	83-84 °C/0,05 mm	1.4420
Butyl	124 °C/ 10 mm	1.4444
Pentyl	134 °C/ 10 mm	1.4500
Hexyl	141 °C/ 10 mm	1.4511
Heptyl	147 °C/ 10 mm	1.4525

B e i s p i e l 2

Herstellung der 2-Alkyl-glycerine

Ausgehend von 1,3-Benzyliden-glycerin dargestellt nach Johary and Owen (J. Chem. Soc. , 1955, 1299-1301) wurden die Alkylreste in die 2-Position eingeführt. Dazu wurde 1,3-Benzyliden-Glycerin, 0,2 Mol, in 300 ml tert.-Butanol gelöst, mit K-tert.-Butylat, 0,3 Mol versetzt und unter Rückfluß gekocht. Nach Eintropfen von Alkylbromid, 0,25 Mol, in 100 ml THF in einem Zeitraum von 60 Minuten wird noch weitere 60 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt, versetzt mit 300 ml Diisopropylether und schüttelt gegen 300 ml Wasser aus. Die obere

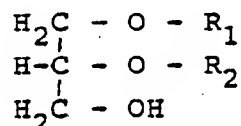
Phase wird einrotiert, in 500 ml Methanol gelöst und mit 50 ml 1N-HCl unter Rückfluß 30 Minuten erhitzt. Man kühlt, neutralisiert mit Na_2CO_3 , 0,1 Mol, unter Rühren und filtriert. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum wird der ölige Rückstand destilliert. Die physikalischen Daten zeigt Tabelle 3. Die Ausbeuten an reinen 2-Alkylglycerinen liegen zwischen 70 und 80 % bezogen auf 1,3-Benzyliden-glycerin.

T a b e l l e 3

2-Alkylglycerine	Kp	n_D^{20} °C
Propyl	126 °C/10 mm	1.5000
Butyl	134 °C 10 mm	1.4525
Pentyl	143 °C/10 mm	1,4554
Hexyl	150 °C/10 mm	1,4571
Heptyl	156 °C/10 mm	1,4589

P a t e n t a n s p r ü c h e

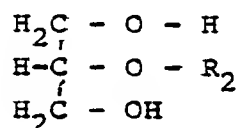
1. Arzneimittel mit verbesserter Penetration der Zellmembran des Zielorgans, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem Wirkstoff in Kombination mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



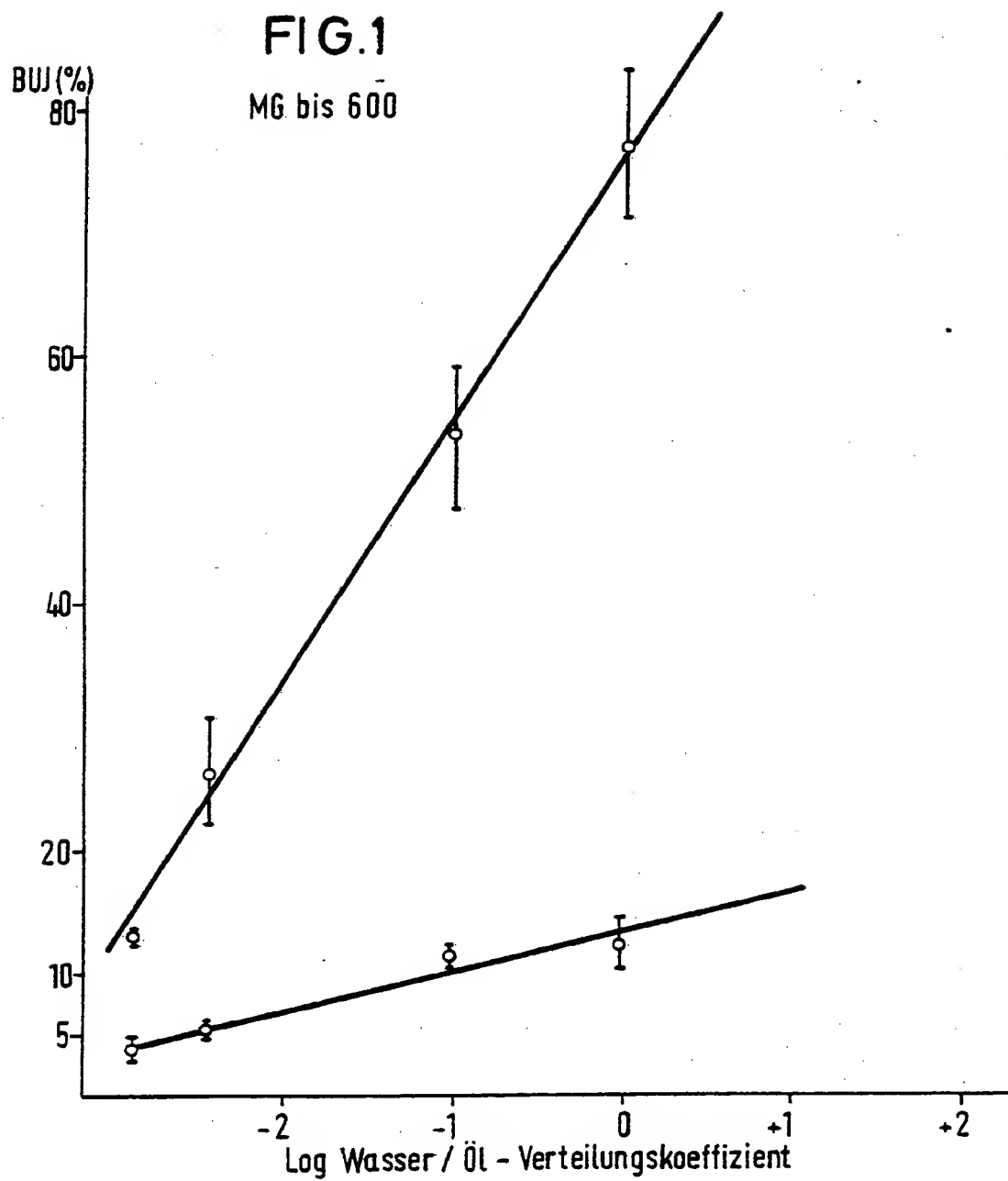
in der einer der Reste R_1 und R_2 eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Alkoylgruppe mit je 3 bis 7 C-Atomen und der andere Rest ein H-Atom bedeutet und üblichen pharmazeutischen Zusatz- und Verdünnungsmitteln besteht.

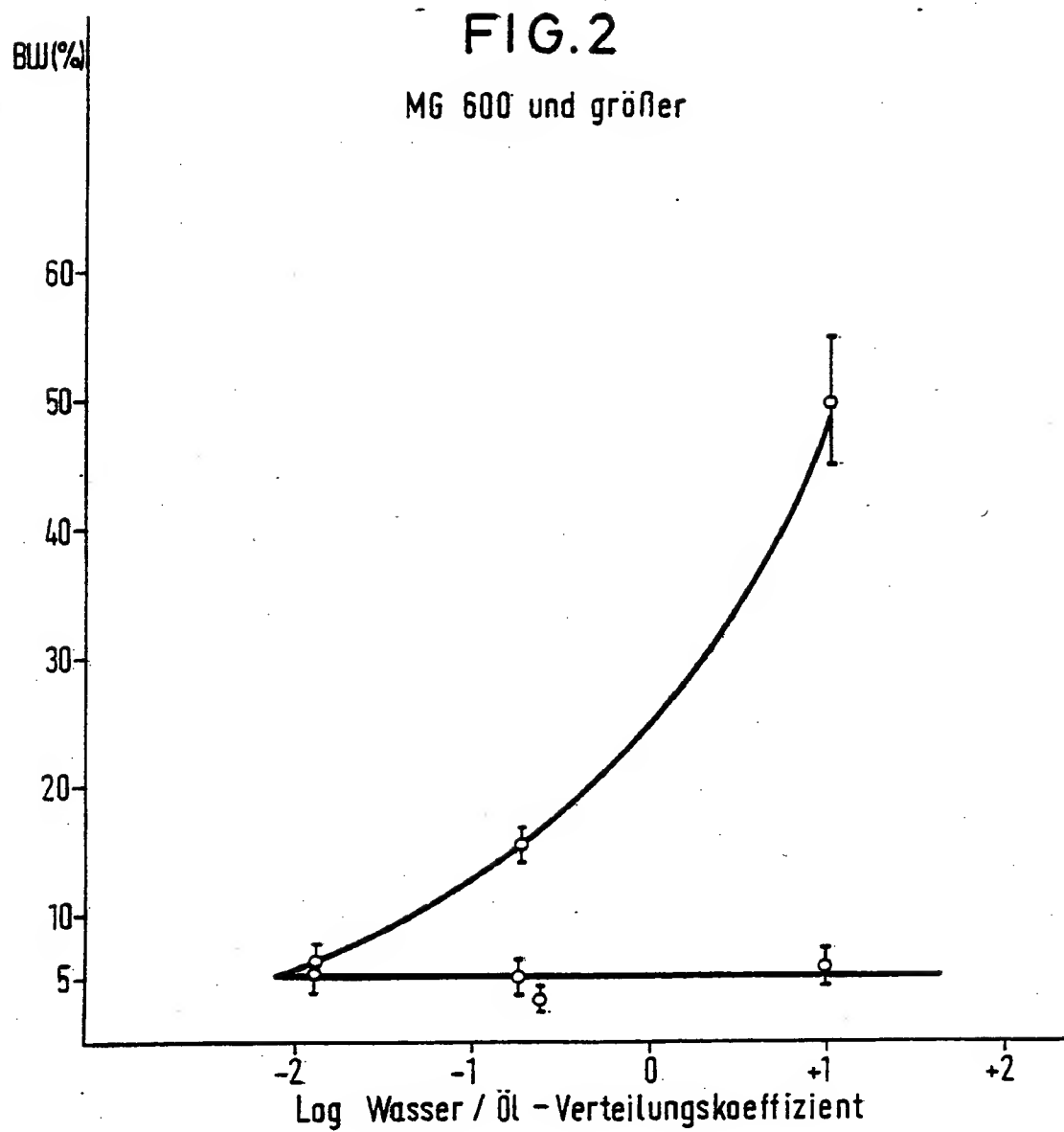
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R 5 bis 7 C-Atome aufweist, wenn der Wirkstoff nicht oberflächenaktiv ist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R 3 bis 5 C-Atome aufweist, wenn der Wirkstoff oberflächenaktiv ist.
4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Molekulargewicht im Bereich von 100 bis 3000 aufweist.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß der Wirk-
stoff ein Molekulargewicht im Bereich von 200 bis
1500 aufweist.
6. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden
Ansprüche, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß der
Logarithmus des Wasser/Öl-Verteilungskoeffizienten
des Wirkstoffes -3,0 oder größer ist.
7. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden
Ansprüche, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Verbin-
dung der allgemeinen Formel für R 3 bis 5 C-Atome
in isoosmolarer Konzentration vorliegt.
8. Arzneimittel nach einem der vorhergehenden
Ansprüche, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß es als
Wirkstoff Endoxan, Daunomycin, Metotrexat, Vin-
blastin, Bleomycin, Peplomycin, 5-Fluorouracil,
Mitoxandrone, Vepesit, ET 18-O-CH₃, Phosphatidyl-
cholin oder Dopamin enthält.
9. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der R₂ eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder
Alkoylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeu-
tet.





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 84/00372

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ^a		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴ A 61 K 47/00; C 07 C 43/13; C 07 C 43/178; C 07 C 69/30		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴	A 61 K; C 07 C	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ^{1,6}		
Category [*]	Citation of Document, ^{1,6} with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X, Y	NL, C, 19434 (I.G. FARBENINDUSTRIE A.G.) 15 February 1929, see page 1, lines 8-35, lines 36-40; example, claims	1-9
X, Y	EP, A, 0035132 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 9 September 1981, see claims; page 1, paragraphs 1, 2; page 2, paragraph 3	1-9
X, Y	US, A, 3331742 (V.K. BABAYAN) 18 July 1967, see column 1, lines 10-14; column 2, lines 5-21; claims	1-9
Y	Chemical Abstracts, vol. 96, no. 16, 19 April 1982, Columbus, Ohio (US) K. Unno et al.: "Preparation and tissue distribution of 5-fluorouracil emulsion", see page 460, abstract 129724a, Byoin Yakugaku, 1980, 6(1), 14-20 (Japan)	1, 8
X	FR, A, 1599577 (UGINE KUHLMANN) 21 August 1970, see pages 3, 4	9
X	US, A, 3290388 (J.D. BURGER) 6 December 1966, see claims	9
X	Chemical Abstracts, vol. 91, no. 7, 13 August 1979, Columbus, Ohio (US) N. Artamonova et al.: "Preparation and properties of monoglycerides of low-molecular-weight carboxylic acids", see page 646, abstract 56320a, Izv. Akad. Nauk Kaz. SSR, Ser. Khim. 1979 (2), 35-7 (Russ.)	9
X	Chemical Abstracts, vol. 90, no. 3, 15 January 1979, Columbus, Ohio (US) N.G. Markina et al.: "Production of monoallyl ethers of glycerol", see page 581, abstract 22245u, Novye Metody Sinteza Kislorodosoderzh. Soedin. i Monomerov na Osnove Neft. Syr'ya 1978, 149-55 (Russ.)	9
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁹</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ² 12 March 1985 (12.03.85)		Date of Mailing of this International Search Report ² 9 April 1985 (09.04.85)
International Searching Authority ¹ European Patent Office		Signature of Authorized Officer ¹⁰

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 84/00372 (SA 8332)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/03/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NL-C- 19434		None	
EP-A- 0035132	09/09/81	JP-A- 56125316 US-A- 4339447 US-A- 4393057 US-A- 4393073 CA-A- 1158161	01/10/81 13/07/82 12/07/83 12/07/83 06/12/83
US-A- 3331742		None	
FR-A- 1599577	15/07/70	None	
US-A- 3290388		US-A- 3376315	

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 84/00372

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Kl. ⁴ A 61 K 47/00; C 07 C 43/13; C 07 C 43/178; C 07 C 69/30		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff ⁴		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Kl. ⁴	A 61 K; C 07 C	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁴		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁴		
Art ⁴	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile	Betr. Anspr. Nr.
X, Y	NL, C, 19434 (I.G. FARBENINDUSTRIE A.G.) 15. Februar 1929, siehe Seite 1, Zeilen 8-35, Zeilen 36-40; Beispiele, Ansprüche	1-9
X, Y	EP, A, 0035132 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 9. September 1981, siehe Ansprüche; Seite 1, Absätze 1,2; Seite 2, Absatz 3	1-9
X, Y	US, A, 3331742 (V.K. BABAYAN) 18. Juli 1967, siehe Spalte 1, Zeilen 10-14; Spalte 2, Zeilen 5-21; Ansprüche	1-9
Y	Chemical Abstracts, Band 96, Nr. 16, 19. April 1982, Columbus, Ohio (US) K. Unno et al.: "Preparation and tissue distribution of 5-fluorouracil emulsion", siehe Seite 460, Zusammenfassung 129724a, Byoin Yakugaku, 1980, 6(1), 14-20 (Japan)	1,8
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ⁴ A ⁴ Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist E ⁴ älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist L ⁴ Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) O ⁴ Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht P ⁴ Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist T ⁴ Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist X ⁴ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden Y ⁴ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist Z ⁴ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ⁴		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts ⁴
12. März 1985		09 APR. 1985
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ⁴
EUROPÄISCHES PATENTAMT		G.L.M. Knydenberg

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (FORTSETZUNG VON BLATT 2)		
Art	Bezeichnung der Veröffentlichung ¹ soweit erforderlich unter Angabe der maßgebenden Teile ²	Bet. Anspruch Nr. ¹⁸
X	FR, A, 1599577 (UGINE KUHLMANN) 21. August 1970, siehe Seiten 3,4 --	9
X	US, A, 3290388 (J.D. BURGER) 6. Dezember 1966, siehe Ansprüche --	9
X	Chemical Abstracts, Band 91, Nr. 7, 13. August 1979, Columbus, Ohio (US) N. Artamonova et al.: "Preparation and properties of monoglycerides of low-molecular-weight carboxylic acids", siehe Seite 646, Zusammen- fassung 56320a, Izv.Akad.Nauk Kaz. SSR, Ser.Khim. 1979 (2), 35-7 (Russ). --	9
X	Chemical Abstracts, Band 90, Nr. 3, 15. Januar 1979, Columbus, Ohio (US) N.G. Markina et al.: "Production of monoallyl ethers of glycerol", siehe Seite 581, Zusammenfassung 22245u, Novye Metody Sinteza Kislородосoderzh. Soedin. i Monomero v na Osnove Neft. Syr'ya 1978, 149-55 (Russ). -----	9

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 84/00372 (SA 8332)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 28/03/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
NL-C- 19434		Keine	
EP-A- 0035132	09/09/81	JP-A- 56125316	01/10/81
		US-A- 4339447	13/07/82
		US-A- 4393057	12/07/83
		US-A- 4393073	12/07/83
		CA-A- 1158161	06/12/83
US-A- 3331742		Keine	
FR-A- 1599577	15/07/70	Keine	
US-A- 3290388		US-A- 3376315	

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82